



Deutsche Synopse

Studientitel	Pelvine und paraaortale Lymphadenektomie bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom Stadium I oder II mit hohem Rezidivrisiko Eine multizentrische, prospektive randomisierte kontrollierte Studie
Akronym	Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial (ECLAT; AGO-OP.6)
Coordinating Investigator	Prof Dr. Philipp Harter Kliniken Essen Mitte, Gynäkologie und gynäkologische Onkologie Henricistr. 92 D-45136 Essen Phone: +49 (0) 201-174-34001 Fax: +49 (0) 201-174-34000 E-mail: p.harter@kem-med.com
Indikation	Histologisch bestätigtes Endometriumkarzinom (EC) mit einem hohen Rezidivrisiko: Stadium pT1b, pT2, alle histologischen Typen; pT1a G3, Typ 1 oder Typ 2 Tumore (jeder Prozentsatz von serösen oder klarzelligeren Komponenten) oder Karzinosarkom
Primäres Zielkriterium	Einfluss der systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie (LNE) auf das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom und hohem Rezidivrisiko.
Sekundäre Zielkriterien	Bewertung der Komplikationen und Nebenwirkungen der systematischen LNE, Einfluss auf krankheitsfreies Überleben, krankheitsspezifisches Überleben und auch auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of life - QoL).
Studiendesign	Prospektive randomisierte 2-armige, multizentrische, offene Studie
Randomisation	Die Patientinnen werden unter Verwendung permutierter Blöcke randomisiert im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach den folgenden Faktoren einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt: <u>Stratum 1:</u> EC Typ (Typ 1 vs. Typ 2 vs Karzinosarkom) <u>Stratum 2:</u> Primäre vs. sekundäre Operation <i>Randomisation während der primären Operation:</i> Geeignete Patientinnen werden während der Operation in Arm A oder B randomisiert, wenn alle Auswahlkriterien erfüllt sind. <i>Randomisation vor der sekundären Operation:</i> Patientinnen können, wenn eine LNE noch nicht erfolgt ist und die finale Pathologie eine Erkrankung „mit hohem Risiko“ bei einer vermuteten „Erkrankung mit niedrigem Risiko“ bestätigt, innerhalb von 8 Wochen nach der ersten Operation randomisiert werden. Alle



	<p>weiteren Ein- und Ausschlusskriterien müssen anhand der Dokumente des vorhergehenden operativen Standardeingriffs verifiziert werden.</p>
Studienpopulation	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Histologisch bestätigtes EC klinisches Stadium T1b und T2, (alle histologischen Typen) und Stadium T1a G3 Typ 1 (endometrioid, endometrioid mit squamöser Differenzierung, mukös) oder Typ 2 Tumore (jeder Prozentsatz von serösen oder klarzelligem Komponenten) oder Karzinosarkom2. a) keine vorhergehende Operation bezüglich des EC (primäre Operation) oder b) Operation nach Hysterektomie (z.B. bei vermutetem Endometriumkarzinom mit einem geringen Risiko) ist erlaubt innerhalb von 8 Wochen nach Hysterektomie, wenn keine LNE erfolgt ist (sekundäre Operation)3. Keine vergrößerten Lymphknoten4. Performance Status ECOG 0-15. Alter 18 – 75 Jahre6. Schriftliche Einverständniserklärung7. Adäquate Compliance <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Stadium pT1a, G1 oder G2 Tumore mit Type 1 Histologie2. Sarkome (mit Ausnahme Karzinosarkome = maligne Müllersche Mischtumore)3. EC FIGO Stadium III oder IV (außer mikroskopische Lymphknotenmetastasen)4. Nachweis einer extrauterinen Erkrankung5. rezidivierendes EC6. Vorangegangene Chemo-, Radio- oder endokrine Therapie für EC7. Jede Begleiterkrankung, die eine Operation einschließlich LNE und/oder Chemotherapie nicht zulässt8. Jede Krankengeschichte, die auf ein übermäßiges perioperatives Risiko hinweist9. Jede aktuelle Medikation, die ein erhebliches operatives Risiko beinhaltet (z.B. Blutungen auf Grund von oralen blutgerinnungshemmenden Wirkstoffen)10. Jede bekannte Erkrankung oder Umstände, die die Teilnahme an der Studie oder am Follow-Up in Frage stellen. Ungenügende Compliance ist zu erwarten.11. Patientinnen mit Zweitmalignomen, wenn die Erkrankung oder Behandlung einen Einfluss auf die Prognose der



	<p>Patientin haben könnte</p> <p>12. Bekannte HIV-Infektion oder AIDS</p> <p>13. Gleichzeitige Teilnahme an anderen klinischen Studien, wenn nicht durch das Steering Committee zugelassen (translationale oder Lebensqualitäts- (QoL) Studien, die die Zielsetzung der ECLAT Studie nicht beeinträchtigen, sind erlaubt)</p>
Anzahl der Patientinnen	640 (320 pro Behandlungsarm)
Therapie	<p>Arm A: Standard Operationsverfahren bei Endometrium Karzinom: totale Hysterektomie, bilaterale Salpingo-Oophorektomie, Omentektomie (Typ 2 Krebserkrankung)</p> <p>Arm B: <i>zusätzlich zu den Standard Operationsverfahren, wie definiert für Arm A:</i> Systematische pelvine und paraaortale Lymphadenektomie (LNE) bis zu den Nierengefäßen</p> <p>Für beide Arme wird eine vaginale Brachytherapie und Chemotherapie (carboplatin/paclitaxel) als adjuvante Behandlung nach der Operation empfohlen.</p>
Primärer Endpunkt	Gesamtüberleben (Overall survival - OS)
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none">• Krankheitsfreies Überleben (disease free survival - DFS)• Krankheitsspezifisches Überleben (disease specific survival - (DSS)• Bewertung der perioperativen Komplikationen und Nebenwirkungen der LNE• Gesundheitsbezogenes Lebensqualität (QoL) (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-EN24)• Anzahl der entfernten Lymphknoten
Sekundäre Endpunkte Subprojekt FRAILITY	<ul style="list-style-type: none">• Untersuchung, ob die Erforschung der „Gebrechlichkeit“ („frailty“) bei Patientinnen, die sich einer onkologischen Operation unterziehen, eine konzeptionelle Methode zur quantitativen Beurteilung der Fitness einer Patientin für eine Operation sein kann, die prognostisches Potential für das Operationsergebnis hat.
Sekundäre Endpunkte Subproject CYTOLOGY	<ul style="list-style-type: none">• Untersuchung, ob eine positive Peritonealzytologie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie oder



	krankheitsspezifische Überleben hat oder nicht
Sekundäre Endpunkte Subproject TR1	<ul style="list-style-type: none">• Untersuchung der Auswirkungen der molekularen Merkmale des Endometriumkarzinoms auf die Prognose und die Wirksamkeit der Behandlung
Statistische Überlegungen (Stichprobengröße, Analyseplan)	<p>Bei Annahme einer wahren Risikoreduktion von 35% durch systematische LNE (entsprechend einer Hazard-Rate von 0.65 oder einer 5 Jahres-Überlebensrate von 83%) sind 170 Ereignisse notwendig, um den Nachweis der Überlegenheit der experimentellen Therapie mit Hilfe eines zweiseitigen Log-Rank Tests mit einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit alpha von 0.05 zu führen. Dazu müssen 648 Patientinnen einschließlich 15% Drop-out Rate im Zeitraum von 5 Jahren rekrutiert, im Verhältnis 1:1 auf die Therapiearme randomisiert und über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren nachbeobachtet werden, eine exponentielle Verteilung der Überlebenszeiten angenommen.</p> <p>Die Analyse des primären Zielkriteriums wird auf Basis der Intention-to-Treat (ITT-) Population mit Hilfe eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank Tests (alpha = 5%) durchgeführt, um den Unterschied beider Therapiearme im Hinblick auf das Gesamtüberleben (OS) zu untersuchen, wenn 170 Ereignisse vorliegen. Die Robustheit des Ergebnisses der primären Analyse wird durch weitere Sensitivitätsanalysen abgeschätzt (Per-Protokoll Analyse, Competing-Risk Analyse).</p>
Zeitplan	<p><u>Patientenbezogene Dauer</u></p> <p>Dauer der Therapie: 120 Minuten zusätzliche Operationszeit Erwartetes Studienende: 5 Jahre nach der primären oder sekundären Operation</p> <p><u>Studienbezogene Dauer</u></p> <p>Rekrutierungszeit (Monate): 60 Follow-up (Monate): 60 First patient in to last patient out (Monate): 120 Gesamtdauer der Studie (Monate): 132 Geplantes Startdatum: 01.07. 2017 Erwartetes Studienende: 2028 (einschließlich 6 Monate Vorbereitung und 6 Monate Auswertung)</p>
Studienzentren	<p>Circa 40 AGO-Zentren in Deutschland</p> <p>Falls zusätzliche ausländische Zentren an der Studie teilnehmen, könnte die Rekrutierungszeit kürzer als 5 Jahre dauern)</p>